

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

(12)

**DEMANDE DE BREVET EUROPEEN**

(21) Numéro de dépôt: 86870129.3

(51) Int. Cl.<sup>4</sup>: **A 61 K 31/275**  
**A 61 K 9/52**

(22) Date de dépôt: 17.09.86

(30) Priorité: 18.09.85 LU 86077

(43) Date de publication de la demande:  
01.04.87 Bulletin 87/14

(84) Etats contractants désignés:  
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

(71) Demandeur: "PHARLYSE", Société Anonyme  
Boulevard Royal, 2  
Luxembourg(LU)

(72) Inventeur: de Boeck, Arthur  
Steenweg op Edingen, 61  
B-1540 Heme(BE)

(72) Inventeur: Baudier, Philippe  
Avenue Blücher, 10  
B-1410 Waterloo(BE)

(72) Inventeur: Fossion, Jacques  
Rue du Cours d'Eau, 18  
B-1428 Braine-L'Alleud(BE)

(74) Mandataire: De Brabanter, Maurice et al,  
Bureau VANDER HAEGHEN 63 Avenue de la Toison d'Or  
B-1060 Bruxelles(BE)

(54) Nouvelles formes galéniques du vérapamil, leur fabrication et médicaments contenant ces nouvelles formes galéniques.

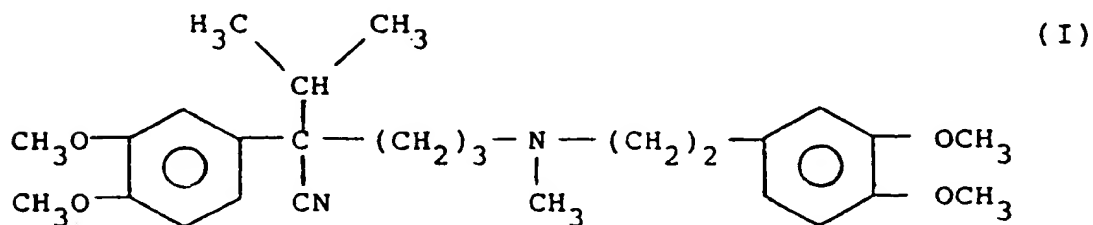
(57) Nouvelle forme galénique du vérapamil à libération prolongée, constituée de microgranules contenant un sel pharmacologiquement acceptable d'addition du vérapamil avec un acide, comme substance active, associé à au moins un mouillant, ces microgranules étant enrobées d'une membrane microporeuse formée d'au moins un polymère synthétique et d'au moins un adjuvant pharmacologiquement acceptable.

L'agent mouillant peut être du saccharose, de la polyvinylpyrrolidone ou un ester d'acide gras en C<sub>12</sub> à C<sub>20</sub> du saccharose. Le polymère synthétique peut être un polyacrylate ou polyméthacrylate, une éthylcellulose, du chlorure de polyvinyle ou un copolymère éthylène-acétate de vinyle. L'adjuvant peut être un plastifiant, un mouillant, un pigment, un lubrifiant ou une charge.

NOUVELLES FORMES GALENIQUES DU VERAPAMIL, LEUR  
FABRICATION ET MEDICAMENTS CONTENANT CES NOUVELLES  
FORMES GALENIQUES

La présente invention concerne de nouvelles formes galéniques du vérapamil, leur fabrication et les médicaments contenant les nouvelles formes galéniques.

Le vérapamil ou 5-(3,4-diméthoxyphényléthyl) méthylamino-2-(3,4-diméthoxyphényl)-2-isopropyl valéronitrile de formule I est connu depuis plus de 20 ans et sa synthèse est décrite dans le brevet belge n° 615.816 correspondant au brevet U.S. Dengel n° 3.261.859.



Le chlorhydrate de vérapamil est utilisé en médecine pour ses remarquables propriétés d'antagoniste de la pénétration intracellulaire du calcium. Ceci en fait un médicament intéressant dans l'angine de poitrine lorsque la crise est liée à un spasme coronarien et lorsque des effets indésirables des produits beta-adrenolytiques, tels que le propranolol, le timolol, l'aténolol et le pindolol, sont à craindre. Il est également utile dans le traitement de l'hypertension et des troubles du rythme cardiaque.

Il est connu de l'homme de l'art que l'action pharmacologique du vérapamil est proportionnelle à sa concentration plasmatique (Br J. Clin. Pharmac (1981), 12, 397 - 400) et que la zone thérapeutique optimale est  
5 comprise entre 100 ng/ml et 400 ng/ml de plasma.

L'inconvénient majeur rencontré lors d'un traitement à base de vérapamil est dû à son temps de demi-vie plasmatique très court (2 à 4 heures), ce qui  
10 nécessite plusieurs administrations quotidiennes, espacées de 6 heures seulement. Des temps d'administration aussi rapprochés rendent le traitement fort astreignant, voire impossible à suivre, surtout la nuit. De plus, on constate, après chaque administration d'une forme galénique de vérapamil à libération immédiate, c'est-à-dire  
15 en général quatre fois par jour, une succession de croissances et de décroissances rapides des taux plasmatiques. L'organisme et notamment l'organe-cible, en l'occurrence le coeur, sont ainsi soumis alternativement  
20 à des surdosages et à des sous-dosages du médicament.

Afin de pallier ces inconvénients, une première forme galénique à libération prolongée de vérapamil, dénommée "Isoptine Retard <sup>®</sup>" se présentant sous  
25 la forme d'un comprimé constitué d'une matrice hydrophile, a été mise sur le marché. Bien que cette forme galénique à libération prolongée permette d'éliminer les pics de concentrations, la biodisponibilité  
30 du vérapamil au départ de cette forme galénique est extrêmement faible, comme on le verra plus loin, de telle sorte qu'elle ne permet pratiquement pas d'atteindre les taux plasmatiques thérapeutiques et rend par conséquent difficile l'obtention de l'effet clinique  
35 satisfaisant.

La présente invention a pour objet de nouvelles formes galéniques de vérapamil à libération prolongée de cette substance active, ces nouvelles formes galéniques présentant une biodisponibilité excellente tout en évitant les pics de concentrations plasmatiques, ce qui rend maintenant possible à la fois le maintien des concentrations plasmatiques en vérapamil dans la zone réellement efficace et la simplification de la posologie, puisque ces nouvelles formes ne nécessitent plus qu'une ou deux administrations quotidiennes du médicament en fonction du métabolisme du patient.

Conformément à la présente invention, les nouvelles formes galéniques à libération prolongée du vérapamil sont caractérisées essentiellement en ce qu'elles sont constituées de microgranules contenant un sel pharmacologiquement acceptable d'addition du vérapamil avec un acide, tel que le chlorhydrate de vérapamil, comme substance active, associé à au moins un mouillant, ces microgranules étant enrobés d'une membrane microporeuse constituée d'au moins un polymère synthétique associé à au moins un adjuvant pharmacologiquement acceptable.

Selon une autre particularité de l'invention, la membrane microporeuse dont sont enrobés les microgranules contenant le sel de vérapamil est constituée d'au moins un polymère synthétique associé à au moins un adjuvant choisi parmi les plastifiants, pigments, charges, agents mouillants, lubrifiants, antistatiques et agents anti-mousse.

Les microgranules contenant la substance active se présentent sous forme de sphérules, dont le diamètre est compris entre 0,05 mm et 3 mm, de préférence entre 0,1 mm et 2 mm.

Parmi les mouillants associés au chlorhydrate de vérapamil dans les microgranules, on peut citer, en particulier, les suivants :

- le saccharose, le mannitol, le sorbitol ;
- 5 - les lécithines ;
- les polyvinylpyrrolidones ;
- les esters d'acide gras en C<sub>12</sub> à C<sub>20</sub> du  
saccharose, commercialisés sous le nom de  
sucroesters (Gattefossé, France) ou sous le nom  
10 de crodesters (Croda, U.K.) ;
- les glycérides en C<sub>12</sub>-C<sub>20</sub> du saccharose  
ou sucro-glycérides ;
- les esters de xylose ou xylites ;
- les glycérides polyoxyéthyléniques ;
- 15 - les esters d'acides gras et de polyoxyéthylène  
(Tefose de Gattefossé, France - Crémophores de  
BASF, RFA) ;
- les éthers d'alcool gras et de polyoxyéthylène  
(Brijs, Renex et Eumulgines, Henkel, RFA) ;
- 20 - les esters d'acides gras du sorbitane  
(Spans, Atlas, U.S.A.) ;
- les esters polyoxyéthylènes d'acides gras du  
sorbitane (Tweens, Atlas, U.S.A.) ;
- les glycérides - polyglycides et esters  
25 d'alcools - polyglycides (Gelucires, Gattefossé,  
France).

Outre au moins un des mouillants précités,  
30 les microgranules peuvent contenir des excipients, tels  
que :

- les celluloses microcristallines, telles que les  
produits Avicel (FMC, U.S.A.) ;
- 35 - les méthylcelluloses, éthylcelluloses (Ethocel ou

Aqua-Coat), carboxyméthylcelluloses, hydroxy-éthylcelluloses (Natrosol, Hercules, U.S.A.), hydroxypropylcelluloses (Klucels, Hercules, U.S.A.) ;

5 - les amidons.

Parmi les polymères constituant la membrane microporeuse, on peut citer, en particulier, les polyacrylates et polyméthacrylates du type Eudragit tels que  
10 les Eudragit E30D, L30D, RS, RL, S, L de la firme Röhm Pharma (RFA), les éthylcelluloses, tels que les Ethocels de la firme DOW, U.S.A. et tels que l'Aqua-Coat de la firme FMC, U.S.A., les chlorures de polyvinyle, tels que les Pevikon de la firme Kemanord Suède et les copoly-  
15 mères d'éthylène-vinylacétate.

Ces polymères peuvent être associés dans la membrane microporeuse à au moins un adjuvant choisi parmi les suivants :

- 20 - plastifiants, tels que la triacétine, le dibutylphthalate, le dibutylsébaçate, les esters d'acide citrique, les polyéthylèneglycols, les polypropylèneglycols et la polyvinylpyrrolidone ;
- pigments éventuellement colorés, tels que les oxydes  
25 de fer et l'oxyde de titane ;
- charges, telles que le lactose et le saccharose ;
- mouillants, tels que les agents tensio-actifs des types Span et Tween, à savoir des esters partiels d'acides gras (acides laurique, palmitique, stéarique  
30 et oléique) et d'anhydrides d'hexitols dérivés du sorbitol contenant éventuellement des chaînes polyoxyéthyléniques, de préférence les agents tensio-actifs du type Tween, notamment le Tween 80, ainsi que les polyéthylèneglycols ;
- 35 - lubrifiants, tels que le stéarate de magnésium et le talc ;



- agents anti-mousse, tels que l'huile de silicone ;
- agents antistatiques, tels que l'oxyde d'aluminium colloïdal.

5                   Comme autres adjuvants éventuellement utilisés conjointement avec les polymères formant la membrane microporeuse, on peut faire usage d'agents désintégrants tels que les amidons et leurs dérivés.

10                   Outre le ou les polymères, la membrane microporeuse contient, de préférence, du talc et/ou du stéarate de magnésium à titre de lubrifiant, de la polyvinylpyrrolidone à titre de plastifiant, du bioxyde de titane à titre de pigment, du Tween 80 comme mouillant,  
15 de l'oxyde d'aluminium colloïdal comme agent antistatique et de l'huile de silicone comme agent anti-mousse.

                  Le poids de la membrane microporeuse peut  
20 être de 2 à 35 %, de préférence de 5 à 22 % de celui des microgranules. Ces derniers peuvent contenir du chlorhydrate de vérapamil à raison de 20 à 95 % en poids, de préférence de 30 à 85 % en poids.

25                   La membrane microporeuse peut contenir de 5 à 95 % et, de préférence, de 30 à 90 % de polymères ou mélange de polymères.

                  L'invention concerne également un médicament  
30 contenant du vérapamil à titre d'ingrédient à libération prolongée, ce médicament étant constitué de microgranules contenant du vérapamil, de préférence sous forme de chlorhydrate et au moins un mouillant, enrobés d'une membrane microporeuse à base d'au moins un polymère, ces

microgranules enrobés étant contenus dans des gélules, sachets ou distributeurs de doses.

La présente invention concerne également un procédé d'obtention des nouvelles formes du vérapamil à libération retardée et/ou prolongée dans le tractus gastro-intestinal, ce procédé consistant à préparer au préalable des microgranules et à les enrober d'une membrane microporeuse.

Diverses techniques connues sont utilisables pour obtenir les microgranules contenant du chlorhydrate de vérapamil. Une première technique consiste à mélanger du chlorhydrate de vérapamil avec le ou les mouillants choisis sous forme finement divisée ou fondue, ou en solution, en présence d'un solvant, tel que de l'eau ou un mélange hydroalcoolique, de manière à obtenir une masse plastique ou pâte extrudable.

Cette pâte est ensuite extrudée dans une extrudeuse et le produit extrudé est rendu sphérique. On utilise de préférence une extrudeuse à filière d'un diamètre compris entre 0,1 mm et 3 mm, de préférence entre 0,5 mm et 2 mm. Divers types d'extrudeuses sont utilisables, par exemple l'extrudeuse de la firme ALEXANDERWERK (RFA) ou l'appareil dénommé X-truder de la firme FUJI-PAUDAL (Japon). Pour obtenir des microsphères ou microgranules à partir du produit extrudé se présentant sous forme de petits cylindres, on peut utiliser un appareil dit "sphéroniseur" du type CALEVA (Grande-Bretagne) ou MARUMERIZER (de la firme FUJI-PAUDAL - Japon).

Une autre technique d'obtention des microgranules consiste à pistoler et/ou à saupoudrer des

noyaux obtenus par agglomération de chlorhydrate de  
vérapamil mélangé éventuellement à au moins un mouillant  
à l'aide d'une solution ou dispersion aqueuse ou organi-  
que d'au moins un mouillant, par exemple dans une tur-  
bine connue de dragéification ou un appareil de  
granulation, tel que le CF granulator system de la firme  
FREUND INDUSTRIAL CO. (Japon) ou encore dans un granula-  
teur connu du type planétaire.

Les microgranules obtenus sont séchés par un  
moyen quelconque, par exemple dans une étuve ou à l'aide  
d'un gaz dans un lit fluidisé.

Enfin, les microgranules sont calibrés au  
diamètre voulu par passage à travers des tamis appro-  
priés.

Un mélange plastique ou pâteux convenant pour  
être granulé par l'une ou l'autre des techniques décrites  
ci-dessus peut contenir les proportions pondérales  
suivantes de chlorhydrate de vérapamil, de mouillants et  
d'excipients :

- 20 à 90 % de chlorhydrate de vérapamil ;
- 15 à 30 % de sucroesters WE 15 (mouillant) ;
- 8 à 15 % d'Avicel PH 101 (cellulose microcristal-  
line de la firme FMC, U.S.A.) ;
- 2 à 25 % d'Avicel CL 611 (cellulose microcristal-  
line de la firme FMC, U.S.A.) ;
- 2 à 35 % de saccharose (mouillant) ;
- 2 à 10 % de Methocel E 5 (hydroxypropylméthylcel-  
lulose de la firme DOW, U.S.A.) ;
- 1 à 15 % de polyvinylpyrrolidone, et
- 5 à 30 % d'eau distillée.

La membrane microporeuse peut être appliquée sur les microgranules en pulvérisant une dispersion aqueuse ou hydroalcoolique d'au moins un des polymères précités et d'au moins un des adjuvants susdits sur les  
5 microgranules. Cette pulvérisation peut s'effectuer par pistolage ou par pulvérisation de la dispersion susdite dans une turbine ou dans un lit fluidisé.

Selon une forme de réalisation exemplative de  
10 l'invention, la membrane microporeuse peut être obtenue au départ d'une dispersion aqueuse contenant en poids :

10 à 45 % d'Eudragit E30D (polymère) ;  
5 à 70 % d'Eudragit L30D (polymère) ;  
15 1 à 25 % de talc (lubrifiant) ;  
1 à 15 % de polyvinylpyrrolidone (plastifiant) ;  
0,05 à 4 % d'oxyde d'aluminium colloïdal (agent  
anti-mousse), ou  
0,01 à 2 % d'huile de silicone (agent anti-mousse)  
20 10 à 70 % d'eau (véhicule).

L'ensemble des caractéristiques et avantages de l'invention sera mieux compris par l'homme de l'art en se référant à la description qui va suivre de modes  
25 de réalisation particuliers donnés à titre d'exemples non limitatifs de la nouvelle forme galénique du vérapamil, de son procédé de fabrication et de ses applications thérapeutiques, en particulier en relation avec des contrôles pharmacocinétiques utilisant cette  
30 nouvelle forme galénique.

Exemples de préparation de la nouvelle forme galéniqueEXEMPLE 15 a. Fabrication des microgranules

On a utilisé les ingrédients suivants :

	Vérapamil HCl	325 g
10	Saccharose	125 g
	Avicel PH 101	25 g
	Methocel E5	20 g
	Polyvinylpyrrolidone K30	5 g
		-----
15		500 g

Après avoir introduit les poudres dans un mélangeur planétaire et les avoir granulées par addition de 75 g d'eau distillée, la masse plastique obtenue a été extrudée au travers des trous d'un diamètre de 1 mm d'une filière cylindrique d'une extrudeuse (Alexanderwerk). Les petits cylindres obtenus ont été ensuite rendus sphériques par sphéronisation dans un appareil de type Marumerizer. Après séchage pendant 24 h dans une étuve ventilée portée à 50°C, la fraction de microgranules dont le diamètre est compris entre 0,7 mm et 1,4 mm a été récupérée par tamisage au travers de tamis appropriés. On a ainsi obtenu 437 g de microgranules (rendement : 87 %).

b. Enrobage des microgranules

Sur 400 g de microgranules, dont la granulation est comprise entre 0,7 et 1,4 mm, on a pistolé dans un appareil à lit fluidisé de marque Aëromatic type Strea I, 176 g de la dispersion suivante :

stéarate de magnésium	7,50 g
bioxyde de titane	6,25 g
polyvinylpyrrolidone	6,25 g
Tween 20	0,20 g
chlorhydrate de vérapamil	6,25 g
eau	145,25 g
Eudragit E30D	328,30 g
	-----
	500,00 g

Durée du pistolage : 45 minutes

Séchage dans étuve à 50°C pendant 24 heures.

On notera que le chlorhydrate de vérapamil contenu dans la membrane appliquée sur les microgranules est destiné à être libéré rapidement après l'administration de la forme pharmaceutique.

c. Formes pharmaceutiques

Après tamisage et contrôle du titre en chlorhydrate de vérapamil des microgranules et après avoir ajusté ce titre à la valeur souhaitée par addition de microgranules neutres, tels que des microgranules de saccharose, le mélange a été introduit dans des gélules de gélatine dure pour obtenir le dosage unitaire de vérapamil souhaité.

d. Mesures de la vitesse de libération du vérapamil  
hors des microgranules

5 Pour vérifier la qualité de la préparation à libération prolongée du vérapamil, on a utilisé la méthode décrite dans "The United States Pharmacopoeia (USP) XXI", édition 1985, p 1243-1244 sous le titre : Dissolution Apparatus II, le milieu de dissolution étant constitué d'un tampon de pH = 10 5,8. On a utilisé 251,5 mg de microgranules de l'exemple 1 par ballon.

15 Les résultats suivants ont été obtenus dans ladite dissolution.

	Temps	% de vérapamil HCL dissous ± SD (déviati on standard)
20	Après 1 h	1,6 ± 0,2
	Après 4 h	27,0 ± 0,3
	Après 8 h	84,2 ± 0,5

25 La nouvelle forme galénique selon l'invention décrite plus haut a fait l'objet d'une étude pharmacocinétique approfondie en comparaison avec une forme à libération immédiate (Isoptine<sup>®</sup>) et avec une forme retard actuellement disponible sur le marché (Isoptine Retard<sup>®</sup>).

30 Cinq sujets volontaires sains ont reçu successivement et dans un ordre aléatoire chacune des trois formes à 2 semaines d'intervalle à des doses équivalentes (360 mg de vérapamil). La détermination de la cinétique des concentrations plasmatiques du vérapamil a été effectuée au moyen de 14 35

à 16 prélèvements et a permis d'obtenir les courbes de la figure 1 ci-annexée.

Sur cette figure 1, la courbe en pointillé est relative à l'Isoptine normale, la courbe en traits interrompus à la forme galénique selon l'exemple 1 et la courbe en trait plein à l'Isoptine Retard.

Cinq sujets volontaires sains ont également reçu la nouvelle forme galénique du vérapamil de l'exemple 1 pendant 1 semaine à raison de 1 dose de 360 g de chlorhydrate de vérapamil toutes les 24 heures. La courbe d'évaluation des taux plasmatiques (exprimés en ng/ml) a été obtenue au moyen de 17 prélèvements sanguins (voir la figure 2).

Au terme de cette étude, les conclusions sont les suivantes :

1. Administration en doses uniques (Fig. 1)

1.1 Biodisponibilité

D'après les valeurs des surfaces sous les courbes concentrations plasmatiques en ordonnée - temps de 0 à 24 h en abscisse (valeurs non extrapolées à l'infini), la biodisponibilité de la forme galénique de l'exemple 1 s'avère équivalente (88,5 %) à celle du produit à libération immédiate, tandis que celle du produit Isoptine Retard est nettement inférieure, puisqu'elle ne vaut que 26 % du produit à libération rapide.



## 1.2 Allure des courbes plasmatiques

-----

5 Les deux formes à libération prolongée fournissent des courbes pratiquement parallèles et dont l'allure est caractéristique de ce type de préparation galénique.

## 2. Administration en doses répétées (Fig. 2)

10 La courbe moyenne des taux plasmatiques exprimés en ng/ml obtenue après la huitième dose orale quotidienne de 360 mg de chlorhydrate de  
15 vérapamil sous la forme galénique de l'exemple 1 se situe, pratiquement pendant 24 heures (c'est-à-dire dans l'intervalle compris entre prises successives), dans une zone thérapeutique optimale.

### EXEMPLE 2

#### 20 a. Fabrication des microgranules

On a utilisé les quantités suivantes de produits exprimées en grammes :

25	vérapamil HCl	480
	sucroester WE 15	60
	Avicel	60
	eau pour granulation	165

30 Le mode de préparation était identique à celui de l'exemple 1, si ce n'est que l'on a utilisé l'extrudeuse XTRUDER (Fuji-Paudal). On a obtenu 524 g de microgranules (rendement : 87,33 %).

b. Enrobage des microgranules

On a opéré de la même manière que dans l'exemple 1. Sur 500 g de microgranules, on a projeté 305 g de la dispersion aqueuse suivante (quantités exprimées en g) :

talc	50,00
polyvinylpyrrolidone	7,50
Tween 20	0,20
eau distillée	302,30
Eudragit E30D	452,50
Eudragit L30D	187,50
	-----
	1000,00

Durée de pistolage : 50 minutes

Séchage en étuve à 50°C pendant 24 heures.

c. Forme pharmaceutique

La forme pharmaceutique a été obtenue en procédant comme dans l'exemple 1.

d. Mesure de la libération du vérapamil des microgranules

En utilisant la méthode et l'appareillage d'analyse décrits dans l'exemple 1, on a obtenu les résultats suivants :

	Temps	% vérapamil HCl dissous $\pm$ SD
	Après 1 h	1,5 $\pm$ 0,1
	Après 4 h	29,8 $\pm$ 1,0
5	Après 8 h	74,2 $\pm$ 0,8

La nouvelle forme galénique de l'exemple 2 selon l'invention a fait l'objet d'une étude pharmacocinétique approfondie en comparaison avec la forme à libération immédiate (Isoptine<sup>®</sup>) et avec la forme retard actuellement disponible sur le marché (Isoptine Retard<sup>®</sup>).

Cinq sujets volontaires ont reçu successivement chacune des trois formes à 2 semaines d'intervalle à des doses équivalentes (360 mg de vérapamil) et dans un ordre aléatoire.

Les taux plasmatiques (exprimés en ng/ml) pour la mesure de l'évolution des concentrations sanguines de vérapamil dans le sang ont été déterminés au moyen de 14 à 16 prélèvements sanguins (voir la figure 3 ci-annexée).

L'évolution des taux plasmatiques de vérapamil a été également mesurée après la huitième dose orale répétée chez 5 sujets sains à raison d'une dose par 24 h de 360 mg calculée en chlorhydrate de vérapamil sous la forme galénique de l'exemple 2 (figure 4).

Au terme de cette étude, on peut donc conclure que :

Aux points de vue des biodisponibilités comparées et des allures des courbes plasmatiques, les con-

clusions données dans l'étude de l'exemple 1 sont valables pour cet exemple 2, tant dans le cas des doses uniques que dans celui des doses répétées.

### 5 EXEMPLE 3

L'étude de l'influence dans la composition des microgranules d'un agent mouillant a pu être menée, après avoir préparé une forme galénique en utilisant la méthode et l'appareillage décrits dans l'exemple 2, mais en remplaçant l'agent mouillant de l'exemple 2, à savoir le sucroester WE 15, par du lactose qui est une poudre inerte ne possédant pas de propriétés mouillantes, la membrane microporeuse étant quantitativement et qualitativement identique à celle de l'exemple 2.

La forme galénique ainsi obtenue a fait l'objet d'une étude pharmacocinétique approfondie en comparaison avec la forme de l'exemple 2.

A cette fin, 5 volontaires sains ont reçu successivement chacune des deux formes à 2 semaines d'intervalle à des doses équivalentes (360 mg de chlorhydrate de vérapamil) et dans un ordre aléatoire. Les taux plasmatiques (exprimés en ng/ml) pour la mesure de l'évolution des concentrations sanguines de vérapamil dans le sang ont été déterminés au moyen de 14 prélèvements sanguins (voir figure 5 ci-annexée).

Au terme de cette étude, on peut donc conclure que :

1. La biodisponibilité de la forme sans agent mouillant ne vaut que 29,6 % de celle de la forme avec agent mouillant de l'exemple 2.

2. Bien que la forme galénique sans agent mouillant possède une absorption plus rapide que la forme de l'exemple 2 pendant les deux premières heures, les taux plasmatiques obtenus avec cette forme sans agent mouillant ne sont pas du tout soutenus, extrêmement faibles et insuffisants.

Sur le plan clinique, les caractéristiques de libération lente et continue du vérapamil au départ des microgranules des nouvelles formes galéniques suivant la présente invention ont permis de découvrir les avantages importants suivants :

- Meilleure adhésion du patient à son traitement du fait de la diminution du nombre de prises quotidiennes du médicament. La nouvelle forme galénique ne nécessite en général qu'une seule administration quotidienne, alors qu'un traitement équivalent au moyen de préparations à libération immédiate comporte quatre prises quotidiennes, soit une prise toutes les 6 heures.
- Augmentation de l'efficacité thérapeutique d'une part grâce au maintien de concentrations plasmatiques efficaces durant tout l'espace de temps séparant deux prises successives du médicament, et d'autre part grâce à la suppression de la succession des pics (concentrations plasmatiques momentanément trop fortes) et de vallées (concentrations trop faibles).
- Risques diminués et facilité accrue dans l'adaptation de la posologie individuelle, ceci grâce à une importante diminution des fluctuations des taux plasmatiques d'un patient à l'autre.

Par conséquent, on peut affirmer que les nouvelles formes galéniques faisant l'objet de la présente invention conduisent à un nouveau médicament utile pour le traitement des troubles du rythme cardiaque, de l'hypertension et de l'angine de poitrine ou de toute autre utilisation médicale du vérapamil en administration orale.

Il est entendu que l'homme de l'art pourra trouver d'autres avantages et variantes de l'invention, en particulier en ce qui concerne le procédé d'obtention des microgranules et de la membrane servant à contrôler la libération de la substance active, sans pour cela sortir du cadre et de la portée de la présente invention.

R E V E N D I C A T I O N S

1. Nouvelle forme galénique du vérapamil à libération prolongée de ce composé, caractérisée en ce qu'elle est constituée de microgranules contenant un sel pharmacologiquement acceptable d'addition du vérapamil avec un acide, tel que le chlorhydrate de vérapamil, comme substance active, associé à au moins un mouillant, ces microgranules étant enrobés d'une membrane micro-poreuse constituée d'au moins un polymère synthétique associé à au moins un adjuvant pharmacologiquement acceptable.

2. Nouvelle forme galénique du vérapamil suivant la revendication 1, caractérisée en ce que les microgranules contiennent, outre le sel de vérapamil, au moins un agent mouillant choisi parmi le saccharose, la polyvinylpyrrolidone, les esters d'acides gras en  $C_{12}$  à  $C_{20}$  du saccharose et du xylose, les glycérides du saccharose, les esters d'acides gras et de polyoxyéthylène, les éthers d'alcools gras et de polyoxyéthylène, les esters de sorbitane, les esters de sorbitane polyoxyéthylénés, les glycérides-polyglycides, les esters d'alcools-polyglycides et les lécithines.

3. Nouvelle forme galénique du vérapamil suivant la revendication 1, caractérisée en ce que la membrane microporeuse dont sont enrobés les microgranules contenant le sel de vérapamil est constituée d'au moins un polymère synthétique associé à au moins un adjuvant choisi parmi les plastifiants, pigments, charges, agents mouillants, agents lubrifiants et agents anti-mousse.

4. Nouvelle forme galénique du vérapamil  
suivant l'une quelconque des revendications 1 et 2,  
caractérisée en ce que les microgranules contenant la  
substance active se présentent sous forme de sphérules,  
5 dont le diamètre est compris entre 0,05 mm et 3 mm, de  
préférence entre 0,1 mm et 2 mm.

5. Nouvelle forme galénique du vérapamil  
suivant l'une quelconque des revendications précédentes,  
10 caractérisée en ce que la membrane microporeuse enrobant  
les microgranules contient au moins un polymère choisi  
parmi les polyacrylates et polyméthacrylates du type  
Eudragit, tels que les Eudragit E30D, L30D, RS, RL, S et  
E de la firme ROHM PHARMA (RFA), les éthylcelluloses  
15 tels que les Ethocels de la firme DOW (U.S.A.) et tel  
que l'Aqua-Coat de la firme FMC (U.S.A.), les chlorures  
de polyvinyle tels que les Pevikon de la firme Kemanord  
(Suède) et les copolymères d'éthylène-vinylacétate.

20 6. Nouvelle forme galénique du vérapamil  
suivant l'une quelconque des revendications 1 et 5,  
caractérisée en ce que, dans la membrane microporeuse  
enrobant les microgranules, le ou les polymères sont  
associés à au moins un adjuvant choisi parmi les sui-  
25 vants :

- plastifiants, tels que la triacétine, le dibutyl-  
phtalate, le dibutylsébaçate, les esters d'acide ci-  
trique, les polyéthylèneglycols, les polypropylène-  
glycols et la polyvinylpyrrolidone ;
- 30 - pigments éventuellement colorés, tels que les oxydes  
de fer et l'oxyde de titane ;
- charges, telles que le lactose et le saccharose ;
- mouillants, tels que les agents tensio-actifs des  
types Span et Tween, à savoir des esters partiels  
35 d'acides gras (acides laurique, palmitique, stéarique



et oléique) et d'anhydrides d'hexitols dérivés de sorbitol contenant éventuellement des chaînes polyoxyéthyléniques, de préférence les agents tensio-actifs du type Tween, notamment le Tween 80, ainsi que les polyéthylèneglycols ;

- lubrifiants, tels que le stéarate de magnésium et le talc ;
- agents anti-mousse, tels que l'huile de silicone, et
- agents antistatiques, tels que l'oxyde d'aluminium colloïdal.

7. Nouvelle forme galénique du vérapamil suivant la revendication 6, caractérisée en ce que la membrane microporeuse contient, outre le ou les polymères, du talc et/ou du stéarate de magnésium à titre de lubrifiant, de la polyvinylpyrrolidone à titre de plastifiant, du bioxyde de titane à titre de pigment, de l'oxyde d'aluminium colloïdal comme agent antistatique et de l'huile de silicone comme agent anti-mousse.

8. Nouvelle forme galénique du vérapamil suivant la revendication 1, caractérisée en ce que les microgranules contiennent, en poids, environ 20 à 90 % de chlorhydrate de vérapamil, ainsi que 5 à 30 % de sucroesters WE 15, 4 à 25 % d'Avicel PH 101, 0 à 25 % d'Avicel CL 611, 0 à 35 % de saccharose, 0 à 10 % de Methocel E 5 et 0 à 15 % de polyvinylpyrrolidone, à titre de mouillants et excipients.

9. Nouvelle forme galénique du vérapamil suivant la revendication 8, caractérisée en ce que les microgranules contiennent, en poids, environ 65 % de chlorhydrate de vérapamil, ainsi que 25 % de saccharose, 5 % d'Avicel PH 101, 4 % de Methocel E 5 et 1 % de polyvinylpyrrolidone, à titre de mouillants et excipients.

10. Nouvelle forme galénique du vérapamil suivant la revendication 8, caractérisée en ce que les microgranules contiennent, en poids, environ 80 % de chlorhydrate de vérapamil, ainsi que 10 % de sucroesters WE 15 comme mouillant et 10 % d'Avicel PH 101 comme excipient.

11. Nouvelle forme galénique du vérapamil suivant la revendication 6, caractérisée en ce que la membrane microporeuse enrobant les microgranules contient, en poids, environ 5 à 95 % d'au moins un polymère, 1 à 25 % de talc ou de stéarate de magnésium, 0 à 4 % d'oxyde d'aluminium colloïdal, 0 à 15 % de polyvinylpyrrolidone, 0 à 2 % d'huile de silicone et 0 à 0,5 % d'un mouillant du type Tween.

12. Nouvelle forme galénique du vérapamil suivant la revendication 11, caractérisée en ce que la membrane microporeuse enrobant les microgranules contient, en poids, environ 70 à 80 % d'au moins un polymère, 6 % de stéarate de magnésium, 4 à 6 % de bioxyde de titane, 4 à 6 % de polyvinylpyrrolidone et 0,1 % de Tween.

13. Nouvelle forme galénique du vérapamil suivant la revendication 11, caractérisée en ce que la membrane microporeuse contient, en poids, environ 60 à 80 % d'au moins un polymère, 10 à 25 % de talc, 1 à 5 % de polyvinylpyrrolidone et 0,05 % de Tween.

14. Nouvelle forme galénique du vérapamil suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la membrane microporeuse elle-même contient également du chlorhydrate de vérapamil.

15. Nouvelle forme galénique du vérapamil suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le poids de la membrane microporeuse est de 2 à 35 %, de préférence de 5 à 22 %, de celui des microgranules qu'elle enrobe.

16. Médicament contenant du vérapamil à administrer par la voie buccale, caractérisé en ce qu'il contient une forme galénique suivant l'une quelconque des revendications précédentes, dans une gélule, un sachet ou un distributeur de doses.

17. Médicament suivant la revendication 16, caractérisé en ce qu'il se présente sous forme de doses unitaires contenant de 20 à 400 mg, de préférence de 50 à 360 mg de vérapamil.

18. Procédé de fabrication d'une nouvelle forme galénique du vérapamil suivant l'une quelconque des revendications 1 à 15, caractérisé en ce qu'il consiste à préparer au préalable des microgranules et à les enrober d'une membrane microporeuse, les microgranules et les membranes microporeuses présentant les compositions et caractéristiques indiquées dans l'une ou l'autre des revendications 1 à 15.

19. Procédé suivant la revendication 18, caractérisé en ce qu'il consiste à mélanger du chlorhydrate de vérapamil et le ou les mouillants et excipients choisis sous forme finement divisée ou fondue, ou en solution, en présence d'un solvant, tel que de l'eau ou un mélange hydroalcoolique, de manière à obtenir une masse plastique ou pâte extrudable, puis à extruder la masse plastique sous forme de cylindres, à rendre ces cylindres sphériques et à sécher les microgranules obtenus.

20. Procédé suivant la revendication 19, caractérisé en ce qu'on utilise une extrudeuse à filière d'un diamètre compris entre 0,1 et 3 mm, de préférence entre 0,5 et 2 mm.

5

21. Procédé suivant l'une quelconque des revendications 18 à 20, caractérisé en ce qu'il consiste à pistoler et/ou à saupoudrer des noyaux obtenus par agglomération de chlorhydrate de vérapamil mélangé éventuellement à au moins un excipient, à l'aide d'une solution ou dispersion aqueuse de chlorhydrate de vérapamil et d'au moins un mouillant, par exemple dans une turbine connue de dragéification ou un appareil de granulation.

10

22. Procédé suivant l'une quelconque des revendications 18 à 21, caractérisé en ce qu'on applique la membrane microporeuse sur les microgranules en pulvérisant une dispersion aqueuse ou hydroalcoolique d'au moins un des polymères précités et d'au moins un des adjuvants susdits sur les microgranules.

15

20

23. Procédé suivant l'une quelconque des revendications 18 à 22, caractérisé en ce qu'on granule un mélange plastique ou pâteux contenant, en poids :

25

- 20 à 90 % de chlorhydrate de vérapamil ;
- 15 à 30 % de sucroesters WE 15 ;
- 8 à 15 % d'Avicel PH 101 ;
- 2 à 25 % d'Avicel LC 611 ;
- 2 à 35 % de saccharose ;
- 1 à 15 % de polyvinylpyrrolidone, et
- 5 à 30 % d'eau distillée.

30

24. Procédé suivant l'une quelconque des revendications 18 à 23, caractérisé en ce qu'on pulvérise sur les microgranules une dispersion aqueuse contenant, en poids :

- 5       - 10 à 45 % d'Eudragit E30D (polymère) ;
- 5 à 70 % d'Eudragit L30D (polymère) ;
- 1 à 25 % de talc (lubrifiant) ;
- 1 à 15 % de polyvinylpyrrolidone (plastifiant) ;
- 0,05 à 4 % d'oxyde d'aluminium colloïdal (agent
- 10                                   anti-mousse) et
- 10 à 70 % d'eau.

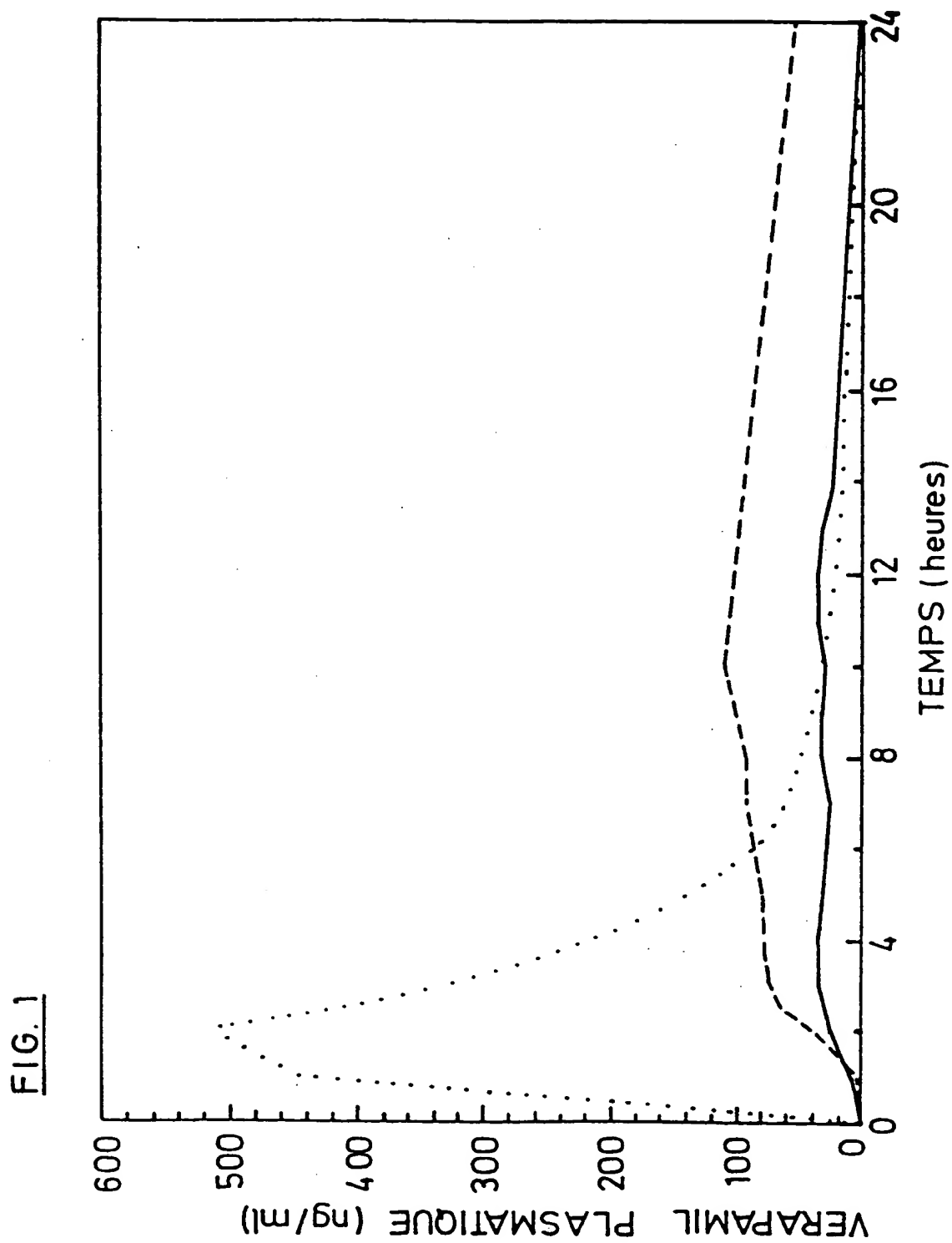
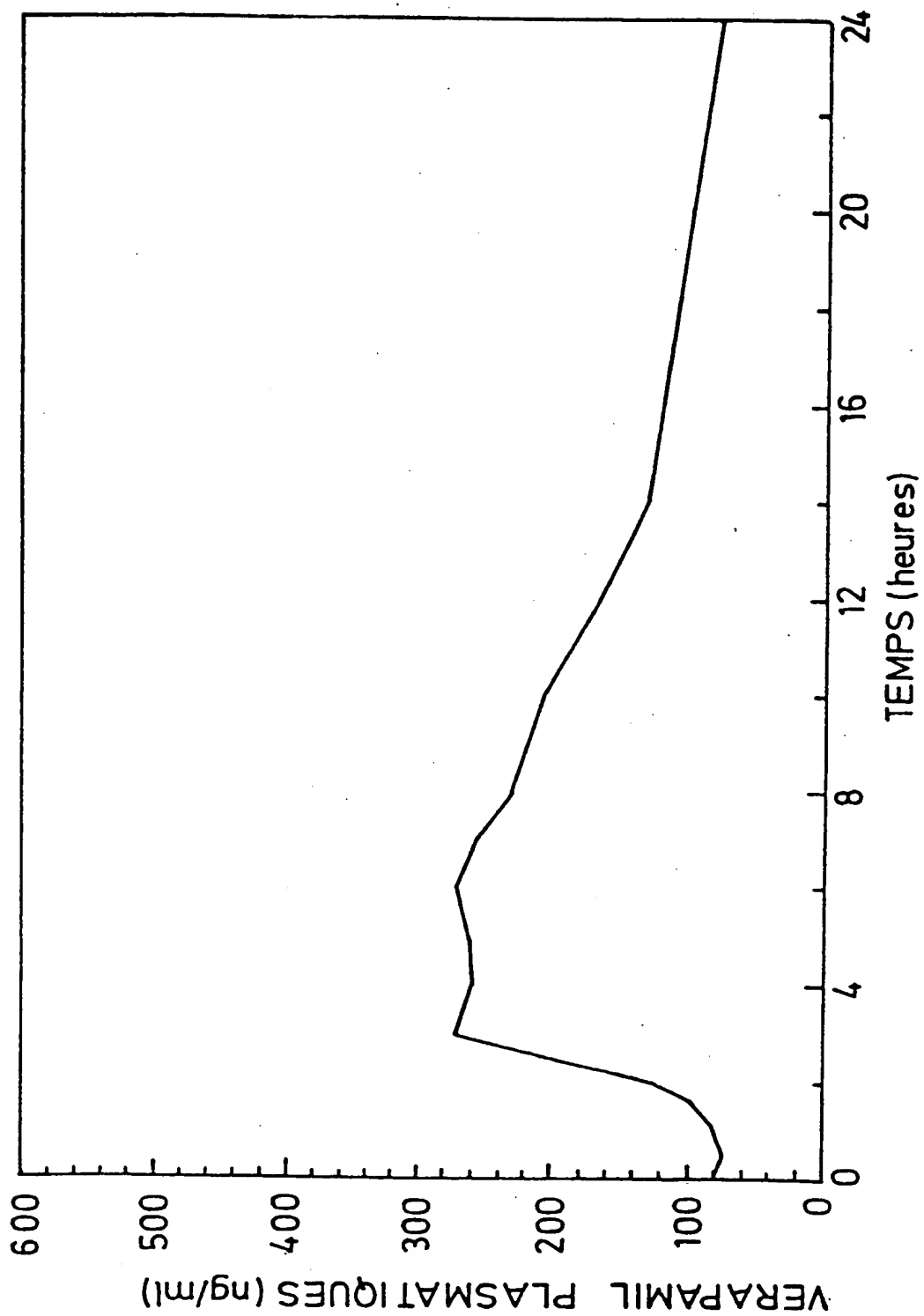


FIG. 2

3/5

0216743

FIG. 3

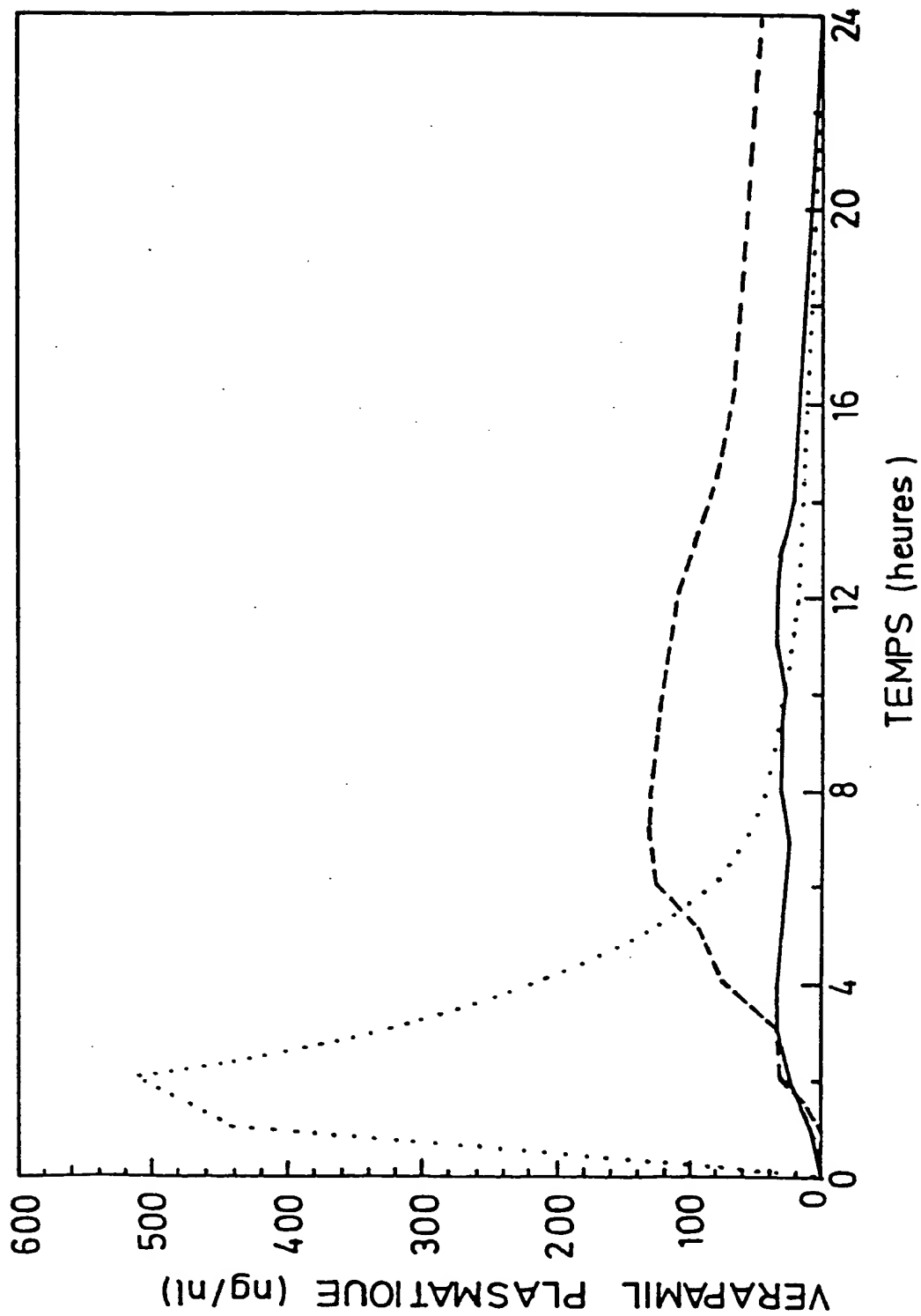
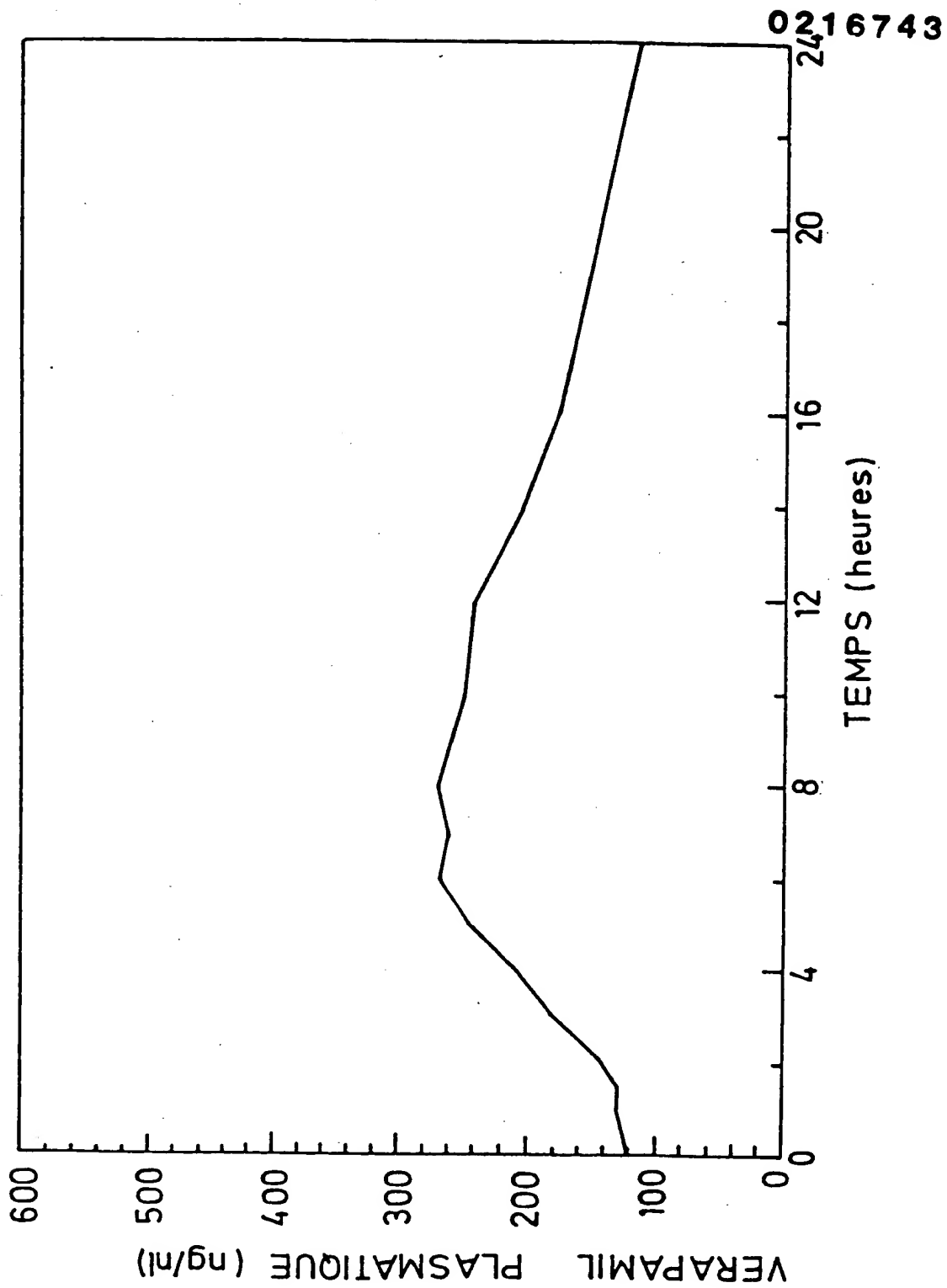
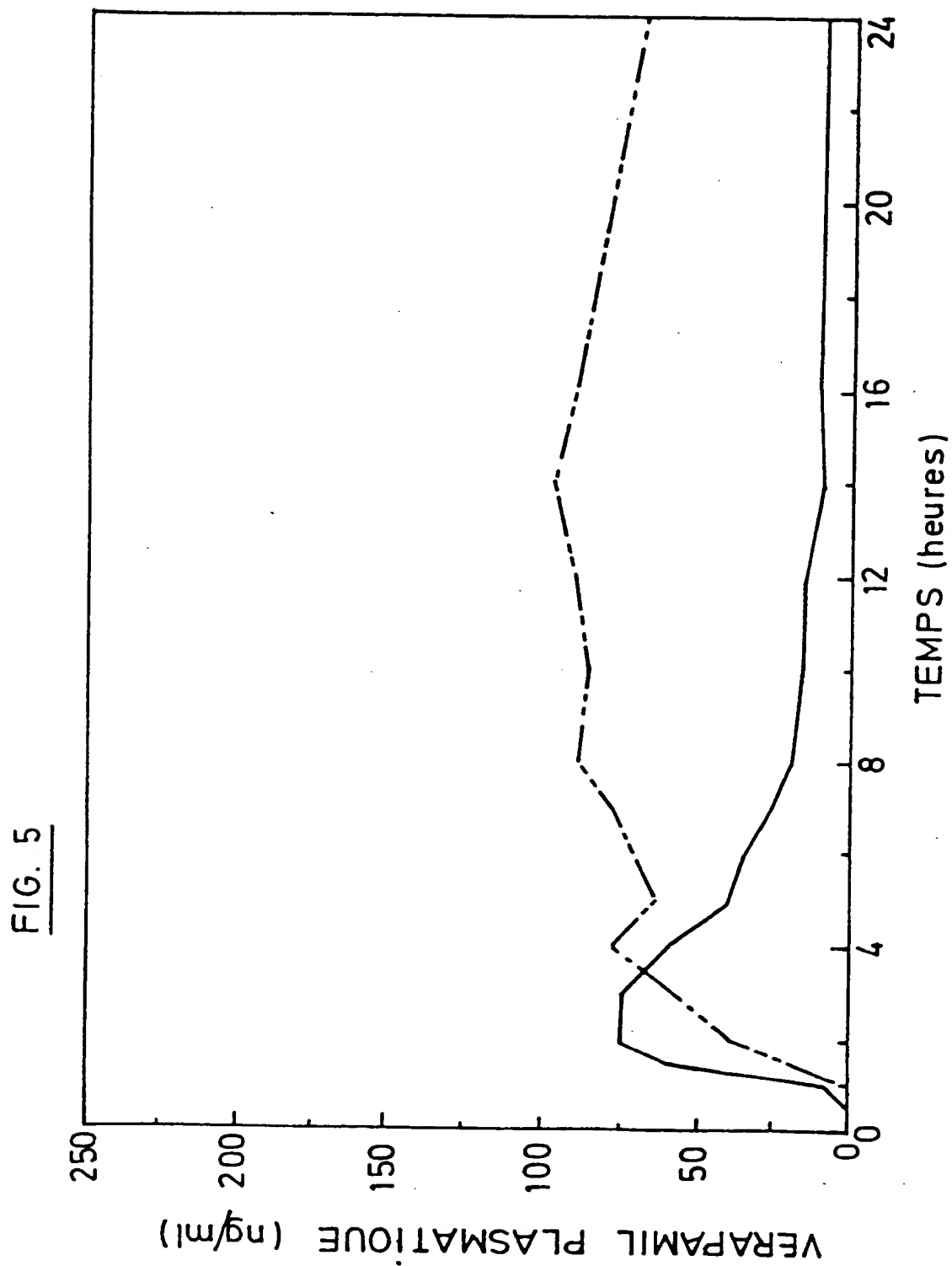




FIG. 4



5/5



(19)



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets

(11) Numéro de publication:

**0 216 743**  
**A3**

(12)

# DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(21) Numéro de dépôt: **86870129.3**(51) Int. Cl.: **A 61 K 31/275, A 61 K 9/52**(22) Date de dépôt: **17.09.86**(30) Priorité: **18.09.85 LU 86077**(71) Demandeur: **"PHARLYSE", Société Anonyme,  
Boulevard Royal, 2, Luxembourg (LU)**(43) Date de publication de la demande: **01.04.87**  
**Bulletin 87/14**(72) Inventeur: **de Boeck, Arthur, Steenweg op Edingen, 61,  
B-1540 Heme (BE)**  
Inventeur: **Baudler, Philippe, Avenue Blücher, 10,  
B-1410 Waterloo (BE)**  
Inventeur: **Fossion, Jacques, Rue du Cours d'Eau, 18,  
B-1428 Braine-L'Alleud (BE)**(84) Etats contractants désignés: **AT BE CH DE FR GB IT LI  
LU NL SE**(88) Date de publication différée du rapport de  
recherche: **23.12.87 Bulletin 87/52**(74) - Mandataire: **De Brabanter, Maurice et al, Bureau  
VANDER HAEGHEN 63 Avenue de la Tolson d'Or,  
B-1060 Bruxelles (BE)**(54) **Nouvelles formes galéniques du vérapamil, leur fabrication et médicaments contenant ces nouvelles formes galéniques.**

(57) Nouvelle forme galénique du vérapamil à libération prolongée, constituée de microgranules contenant un sel pharmacologiquement acceptable d'addition du vérapamil avec un acide, comme substance active, associé à au moins un mouillant, ces microgranules étant enrobées d'une membrane microporeuse formée d'au moins un polymère synthétique et d'au moins un adjuvant pharmacologiquement acceptable.

L'agent mouillant peut être du saccharose, de la polyvinylpyrrolidone ou un ester d'acide gras en C<sub>12</sub> à C<sub>20</sub> du saccharose. Le polymère synthétique peut être un polyacrylate ou polyméthacrylate, une éthylcellulose, du chlorure de polyvinyle ou un copolymère éthylène-acétate de vinyle. L'adjuvant peut être un plastifiant, un mouillant, un pigment, un libérant ou une charge.

**EP 0 216 743 A3**



Office européen  
des brevets

# RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

0216743

Numero de la demande

EP 86 87 0129

## DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Categorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin des parties pertinentes	Revendication concernee	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl. 4)
X	EP-A-O 080 341 (A/S A. BENZON) * Revendications 1,8,10,14,17,20,27,32 *	1-7	A 61 K 31/275 A 61 K 9/52
Y	---	18-24	
Y	EP-A-O 063 266 (BASF AG) * Pages 8,9; tableaux 1,2; page 10, tableau 3 *	8-17	
Y	--- CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 102, no. 24, 17 juin 1985, page 349, résumé no. 209280k, Columbus, Ohio, US; A. KANNIKOSKI et al.: "Release of verapamil hydrochloride from granules coated with ethyl cellulose films: part I", & ACTA PHARM. FENN. 1984, 93(3), 147-57 * Résumé *	8-17	
Y	--- EP-A-O 153 104 (A/S A. BENZON) * Pages 19,20; exemple 1; page 12, ligne 11; pages 13,14 * --- -/-	18-24	
Le présent rapport de recherche a été établi pour toutes les revendications			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl. 4)  A 61 K
Lieu de la recherche LA HAYE	Date d'achèvement de la recherche 18-09-1987	Examineur FOERSTER W.K.	

### CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES

- X : particulièrement pertinent à lui seul  
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un  
autre document de la même catégorie  
A : arrière-plan technologique  
O : divulgation non-écrite  
P : document intercalaire

- T : théorie ou principe à la base de l'invention  
E : document de brevet antérieur, mais publié à la  
date de dépôt ou après cette date  
D : cité dans la demande  
L : cité pour d'autres raisons

& : membre de la même famille, document correspondant



Office européen  
des brevets

# RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

0216743

Numero de la demande

EP 86 87 0129

Page 2

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl. 4)
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 102, no. 24, 17 juin 1985, page 348, résumé no. 209279s, Columbus, Ohio, US; A. KANNIKOSKI: "Release of verapamil hydrochloride from sustained-release tablets coated with ethyl cellulose films modified with hydroxypropyl methyl cellulose", & ACTA PHARM. FENN. 1984, 93(3), 135-45	1-17	
A	GB-A-2 056 278 (AMERICAN HOME PRODUCTS CORP.) * Page 2, lignes 8-44; abrégé, paragraphe b *	1-24	
A	EP-A-0 142 877 (PHARLYSE) * Page 6, lignes 10-22; page 6, ligne 29 - page 7, ligne 12; exemple 2 *	1-24	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl. 4)
A	WO-A- 830 009 (KEY PHARMACEUTICALS) * Page 7, exemple 4 *	1-17	
Le présent rapport de recherche a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 18-09-1987	Examineur FOERSTER W.K.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		& : membre de la même famille, document correspondant	

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**